

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

10/5336973 697

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
27 mai 2004 (27.05.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/043956 A1(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 471/04, A61K 31/505

(74) Représentant commun : LES LABORATOIRES SERVIER; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/003274

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international :
4 novembre 2003 (04.11.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/13804 5 novembre 2002 (05.11.2002) FR

(84) États désignés (regional) : brevet ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : LES LABORATOIRES SERVIER [FR/FR]; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : RAULT, Sylvain [FR/FR]; Route de Saint-Pierre sur Dives, F-14370 Moult (FR). LANCELOT, Jean-Charles [FR/FR]; Tour en Bessin RN 13, F-14400 Caen (FR). KOPP, Marina [FR/FR]; 42, rue de Lebissey, F-14000 Caen (FR). CAIGNARD, Daniel-Henri [FR/FR]; 22, avenue de la République, F-78230 Le Pecq (FR). PFEIFFER, Buno [FR/FR]; 47, rue Ernest Renan, F-95320 Saint Leu la Forêt (FR). RENARD, Pierre [FR/FR]; 3, avenue du Parc, F-78150 Le Chesnay (FR).

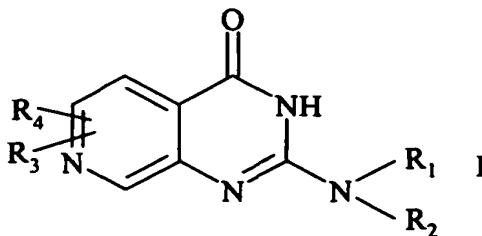
Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: PYRIDOPYRIMIDINONE COMPOUNDS, METHOD FOR PRODUCTION THEREOF AND MEDICAMENTS COMPRISING THE SAME

(54) Titre : COMPOSÉS PYRIDOPYRIMIDINONE, LEUR PROCEDE DE PRÉPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT



(57) Abstract: Compounds of formula (I), where: R₁, R₂, R₃, R₄ are as defined in the description, the enantiomers, diastereomers, tautomers and addition salts thereof with a pharmaceutically-acceptable acid or base. Said compounds have kinase modulating properties and are useful in the treatment of cancer, diabetes, obesity etc.

(57) Abrégé : Composés de la formule (I) dans laquelle : R₁, R₂, R₃, R₄, sont définis dans la description, leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable. Ces composés ont des propriétés modulatrices de kinases et sont utiles dans le traitement du cancer, du diabète, de l'obésité, etc.

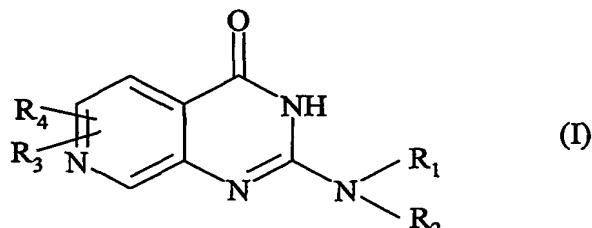
WO 2004/043956 A1

COMPOSES PYRIDOPYRIMIDINONE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne de nouveaux dérivés pyridopyrimidinone, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les composés de l'invention sont nouveaux et présentent d'intéressantes propriétés modulatrices d'un panel de kinases ce qui les rend utiles dans le traitement de nombreux types d'affections parmi lesquelles on peut citer à titre non limitatif : cancer, arthrose, diabète, obésité, hypertension etc. Ils sont en outre totalement atoxiques. Par ailleurs, à notre connaissance, cette famille de composés est totalement originale et l'activité que nous lui avons découverte n'a pas été mentionnée pour des dérivés structuralement proches.

Plus particulièrement la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

15 ➤ R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou formant ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle,

➤ R₃ représente un atome d'halogène, un groupement alkoxy, un groupement aryle éventuellement substitué, ou un groupement NR'₁R'₂ avec R'₁ et R'₂, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou formant ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle,

- 2 -

➤ R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupement N R"₁ R"₂ avec R"₁ et R"₂, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou formant ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle,

5 leur énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que :

- le terme alkyle désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, comprenant de 1 à 8 atomes de carbone,

10 - le terme alkoxy désigne un groupement alkyle oxy dont la chaîne alkyle, linéaire ou ramifiée, contient de 1 à 8 atomes de carbone,

- le terme aryle désigne un groupement phényle ou naphthyle,

15 - le terme hétérocycle désigne un système mono ou bicyclique, comprenant de 5 à 11 atomes de carbone, et pouvant contenir outre l'atome d'azote auquel sont liés R₁ R₂, R'₁ R'₂, ou R"₁ R"₂ un ou deux autres hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote, ce système hétérocyclique pouvant être substitué par un, deux, ou trois groupements alkyle,

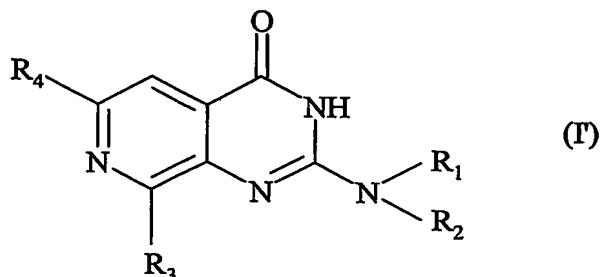
20 - le terme substitué affectant le groupement aryle signifie que les groupements phényle ou naphthyle sont substitués par un, deux, ou trois groupements, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, les groupements alkyle, alkoxy, polyhalogénoalkyle, et hydroxy, étant entendu que par polyhalogénoalkyle on entend une chaîne carbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 3 atomes de carbone et de 1 à 7 atomes d'halogène.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, méthane sulfonique, camphorique etc....

- 3 -

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, etc....

Un aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I') :



5 leurs énantiomères, diastéréoisomères tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10 Un autre aspect avantageux de l'invention concerne les composés pour lesquels NR₁R₂ représente un groupement NH₂, un groupement di *n*-propylamine ou encore un groupement morpholine, leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

15 Des composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels R₃ représente un groupement 3,4-diméthoxyphényle, 3,5-diméthylmorpholine, thiomorpholine, azépine, perhydroquinoline, ou pyrrolidine, ou un atome de chlore, leur énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

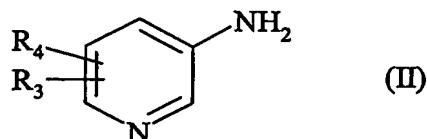
Un autre aspect avantageux de l'invention concerne les dérivés pour lesquels R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupement morpholine, ou azépine, leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

20 Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer :
la 2-(dipropylamino)-8-(4-thiomorpholiny)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,

- 4 -

la 8-(1-azocanyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
 la 8-((4*a* α ,8*a* α)-octahydro-1(2*H*)-quinolinyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
 la 8-((4*a* β ,8*a* α)-octahydro-1(2*H*)-quinolinyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
 5 la 6,8-di(1-azépanyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
 la 8-(1-azépanyl)-2-(dipropylamino)-6-(4-morpholinyl)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
 la 8-(1-azépanyl)-2,6-di(4-morpholinyl)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
 la 2-amino-8-[(3*a* α ,5*B*)-3,5-diméthylmorpholinyl]pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
 10 la 2-amino-8-[(3*a* α ,5*a*)-3,5-diméthylmorpholinyl]pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
 la 8-[(3*a* β ,5*B*)-3,5-diméthylmorpholinyl]-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
 la 8-[(3*a* α ,5*a*)-3,5-diméthylmorpholinyl]-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
 15 la 8-[(3*a* α ,5*a*)-3,5-diméthylmorpholinyl]-2-(4-morpholinyl)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
 la 2-amino-8-(1-azépanyl)-6-(4-morpholinyl)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
 la 8-chloro-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
 la 2-(dipropylamino)-8-(1-pyrrolidinyl)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
 20 et la 8-(3,4-diméthoxyphényl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
 leurs tautomères et leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

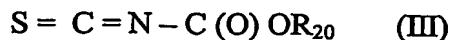
L'invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ les composés de formule (II) :



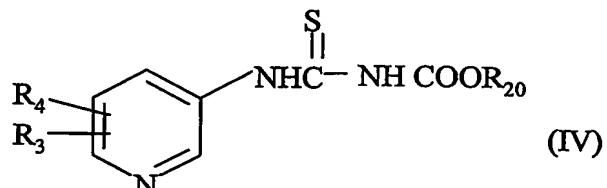
25 dans laquelle :

R₃ et R₄ ont la même définition que dans la formule (I), que l'on condense avec un dérivé de formule (III) :

- 5 -



avec R_{20} représentant un groupement alkyle ou arylalkyle,
pour conduire à un dérivé de formule (IV) :



5 dans laquelle :

R_3 , R_4 et R_{20} ont la même signification que précédemment, dérivé de formule (IV), qui se condense en présence d'un sel métallique avec l'amine (V) :



dans laquelle :

10 R_1 et R_2 ont la même signification que dans la formule (I), pour conduire à un composé de formule (I),

- qui peut-être, le cas échéant, purifié selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les stéréoisomères selon une technique classique de séparation,

15 - que l'on transforme, si l'on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu :

- qu'à tout moment jugé opportun au cours du procédé précédemment décrit, le ou les groupements, amino, alkylamino des réactifs de départ (II) peuvent être protégés puis, après condensation, déprotégés pour les besoins de la synthèse,
- que les réactifs (II), sont décrits dans la littérature ou sont préparés par des modes opératoires connus, décrits dans la littérature.

20 Les composés de l'invention ont été étudiés sur un ensemble Kinases sur lesquelles ils ont montré une excellente activité. Cette activité est généralement sélective pour un type de Kinase considérée, type qui varie en fonction de la structure du produit de formule (I).

En fonction du type de Kinase sur laquelle le composé de l'invention est actif, on peut en attendre une excellente activité dans divers types de cancers, dans les troubles du

- 6 -

métabolisme et plus particulièrement dans le traitement ou la prophylaxie des hyperglycémies, dyslipidémies, telles que hypercholestérolémie, hyperlipidémie et également dans le traitement des diabètes non insulino dépendants de type II, de l'obésité, des complications diabétiques en particulier au niveau cardiovasculaire, ou encore dans des troubles inflammatoires tels que l'arthrose, ou enfin dans des troubles cardiovasculaires non associés au diabète comme l'hypertension artérielle. Le fait par ailleurs que les composés de l'invention soient totalement atoxiques leur confère un indéniable intérêt en thérapeutique.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermatiques, etc...

La posologie varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration. Celle-ci peut-être orale, nasale, rectale ou parentérale. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 0,01 et 500 mg pour un traitement en 1 à 3 prises par 24 heures.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les structures des composés décrits ont été confirmées par des techniques spectroscopiques et spectrométriques usuelles.

Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

- 7 -

Par composé ($4a\alpha,8a\alpha$), on entend composé dont la jonction de cycle correspondante est de configuration cis.

Par composé ($3\alpha,5\alpha$), on entend composé dont la jonction de cycle correspondante est de configuration cis.

5 Par composé ($4a\beta,8aa$), on entend composé dont la jonction correspondante de cycle est trans.

Par composé ($3\alpha,5\beta$), on entend composé dont la jonction correspondante de cycle est trans.

Exemple 1 :

10 **8-(1-Azocanyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one**

Un mélange de 0,02 mole (4,10 g) de 3-amino-2-azocanopyridine et de 0,02 mole d'isothiocyanate d'éthoxycarbonyle est agité à température ambiante pendant 3 heures dans 100 ml de DMF ; on obtient ainsi la thiourée de formule (IV) qu'il n'est pas nécessaire d'isoler.

15 La solution est refroidie à 0°C et est saturée par 2,5 eq de di *n*-propylamine et on ajoute 0,02 mole de chlorure mercurique ; au bout de 15 minutes, le bain de glace est enlevé et le mélange est agité à température ambiante pendant 3 heures (on observe toujours l'apparition du précipité noir dû à la formation de sulfure de mercure). Après avoir ajouté 150 ml d'acétate d'éthyle, la solution est filtrée sur céléite et les solvants sont évaporés sous 20 pression réduite. La *N*-éthoxycarbonylguanidine brute, ainsi obtenue est de nouveau dissoute dans 50 ml de DMF et chauffée à reflux pendant 2 heures. Après avoir filtré à chaud la solution afin d'éliminer les derniers restes de sel de mercure, la DMF est évaporée sous pression réduite. Le solide ainsi obtenu est repris dans un minimum d'acetonitrile, essoré sur fritté puis recristallisé dans d'acetonitrile.

25 **Point de fusion : 172°C**

- 8 -

Exemple 2 :

8-(4-Thiomorpholinyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant la 3-amino-2-azocanopyridine par la 3-Amino-2-(4-thiomorpholinyl) pyridine, on obtient le produit du titre.

5 Point de fusion : 226°C

Exemple 3 :

8-((4a α ,8a α)-Octahydro-1(2H)-quinoliny)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

10 En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant la 3-amino-2-azocanopyridine par la 2-((4a α ,8a α)-octahydro-1(2H)-quinoliny)-3-pyridinamine, on obtient le produit du titre.

Point de fusion : 215°C

Exemple 4 :

8-((4a β ,8a α)-Octahydro-1(2H)-quinoliny)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

15 En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant la 3-amino-2-azocanopyridine par la 2-((4a β ,8a α)-octahydro-1(2H)-quinoliny)-3-pyridinamine, on obtient le produit du titre.

Point de fusion : 225°C

20 **Exemple 5 :**

6,8-Di(1-azépanyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant la 3-amino-2-azocanopyridine par la 3-amino-2,6-diazépanopyridine, on obtient le produit du titre.

Point de fusion : 220°C

- 9 -

Exemple 6 :

8-(1-Azéanyl)-2-(dipropylamino)-6-(4-morpholinyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant la 3-amino-2-azocanopyridine
5 par la 3-amino-2-azépano-6-(4-morpholinyl)pyridine, on obtient le produit du titre.

Point de fusion : 250°C

Exemple 7 :

8-(1-Azéanyl)-2,6-di(4-morpholinyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

En procédant comme dans l'exemple 6 mais en remplaçant la di *n*-propylamine par la
10 morpholine, on obtient le produit du titre.

Point de fusion : 240°C

Exemple 8 :

2-Amino-8-[(3 α ,5 β)-3,5-diméthylmorpholinyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

Stade A : *N*-éthoxycarbonyl-*N'*-2 (3,5-diméthymorpholin-4-yl) pyridine

15 Un mélange de 0,02 mole de cis / trans 3-amino 2-[4-(3,5 diméthyl) morpholinyl] pyridine (3,80g) et de 2,62g (0,02 mole) isothiocyanate d'éthoxycarbonyle est agité à température ambiante pendant 3 heures dans 100 ml de DMF. Le mélange obtenu est versé dans 200 ml d'eau. Le précipité qui se forme est essoré et lavé à l'éther de pétrole. Les isomères cis et trans sont séparés par chromatographie sur colonne (éluant éther / cyclohexane 55/45).

20 **Stade B :** 2-Amino-8-[(3 α ,5 β)-3,5-diméthylmorpholinyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

0,002 mole de la cis thiourée obtenue au stade A est dissoute dans 100 ml de DMF et la solution ainsi formée est refroidie à 0°C puis saturée par l'ammoniac gazeux. On ajoute 0,002 mole (0,50g) de chlorure mercurique. Au bout de quinze minutes, le bain de glace est

- 10 -

enlevé et le mélange agité à température ambiante pendant 3 heures. Après addition de 150 ml d'acétate d'éthyle, la solution est filtrée sur celite et les solvants évaporés sous pression réduite. Le précipité ainsi obtenu est à nouveau dissous dans 50 ml de DMF et chauffé à reflux pendant deux heures. Après filtration à chaud, la DMF est évaporée sous pression réduite. Le solide ainsi obtenu est repris dans un minimum d'acétonitrile, essoré sur fritté et recristallisé dans l'acétonitrile.

5 Point de fusion supérieure à 260°C

Exemple 9 :

2-Amino-8-[(3 α ,5 α)-3,5-diméthylmorpholinyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

10 En utilisant la trans N-éthoxycarbonyl-N'-2-[3-(3,5-diméthyl)morpholin-4yl]-pyridin-thiourée obtenue stade A exemple 8 et en procédant comme dans l'exemple 8 stade B on obtient le produit du titre.

Exemple 10 :

8-[(3 α ,5 α)-3,5-Diméthylmorpholinyl]-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

15 En procédant comme dans l'exemple 8 stade B mais en remplaçant l'ammoniac gazeux par 0,002 mole de di *n*-propylamine, on obtient le produit du titre.

Point de fusion : 195°C

Exemple 11 :

8-[(3 α ,5 β)-3,5-Diméthylmorpholinyl]-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

20 En procédant comme dans l'exemple 9 et en remplaçant l'ammoniac gazeux par 0,002 mole de di *n*-popylamine, on obtient le produit du titre.

Point de fusion : 173°C

25 **Exemple 12 :**

- 11 -

8-[(3 α ,5 α)-3,5-Diméthylmorpholinyl]-2-(4-morpholiny)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

En procédant comme dans l'exemple 8 stade B mais en remplaçant l'ammoniac gazeux par 0,002 mole de morpholine, on obtient le produit du titre.

5 Point de fusion : 275°C

Exemple 13 :

2-Amino-8-(1-azépanyl)-6-(4-morpholiny)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

En procédant comme dans l'exemple 6, mais en remplaçant la di *n*-propylamine par l'ammoniac gazeux, on obtient le produit du titre.

10 Sublimation à 260°C

Exemple 14 :

8-Chloro-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

En procédant comme dans l'exemple 1 et en remplaçant la 3-amino-2-azocanopyridine par la 3-amino-2-chloropyridine, on obtient le produit du titre.

15 Point de fusion : 180°C

Exemple 15 :

2-(Dipropylamino)-8-(1-pyrrolidinyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

En procédant comme dans l'exemple 1 et en remplaçant la 3-amino-2-azocano pyridine par la 3-amino-2-(1-pyrrolidinyl)pyridine, on obtient le produit du titre.

20 Point de fusion : 220°C

Exemple 16 :

8-(3,4-Diméthoxyphényl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

- 12 -

En procédant comme dans l'exemple 1 et en remplaçant la 3-amino-2-azocano pyridine par la 3-amino-2-(3,4-diméthoxyphényl)pyridine, on obtient le produit du titre.

Point de fusion : 202°C

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

5 **Exemple A : Screening sur un panel de Kinases**

En utilisant des techniques classiques de screening mettant en œuvre les Kinases commercialement disponibles, les produits de l'invention ont montré d'intéressantes propriétés :

- ◆ activatrices de certaines Kinases pour plusieurs produits de l'invention.
- ◆ inhibitrices d'autres Kinases pour plusieurs produits de l'invention.
- ◆ potentialisatrices d'activateurs ou d'inhibiteurs de Kinases pour d'autres produits.

10 **Exemple B : Activité hypolipémiant**

Les produits de l'invention ont été testés *in vivo* chez la souris obèse ob/ob, utilisée comme modèle d'insulinorésistance associée à l'obésité. A titre d'exemple, le composé de l'Exemple 6 baisse significativement les triglycérides à 125 mg/kg per os, alors qu'avec la metformine, la même diminution est obtenue à 250 mg/kg per os.

15 Dans ce modèle, les composés de l'invention se sont donc révélés être de puissants hypolipémiants.

20 **Exemple C : Etude de la toxicité aiguë**

La toxicité aiguë a été appréciée après administration orale à des lots de 8 souris (26 ± 6 grammes) de doses croissantes de produit à étudier. Les animaux ont été observés à

- 13 -

intervalles réguliers au cours de la première journée et quotidiennement pendant les deux semaines suivant le traitement.

Il apparaît que les composés de l'invention sont totalement atoxiques.

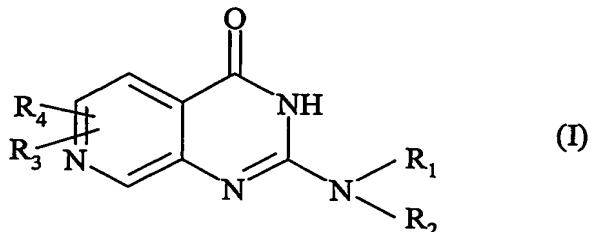
Exemple D : Composition pharmaceutique

5 Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 5 mg

| | |
|------------------------------------|-------|
| Composé de l'exemple 8 | 5 g |
| Hydroxypropylcellulose..... | 2 g |
| Amidon de blé | 10 g |
| Lactose..... | 100 g |
| 10 Stéarate de magnésium | 3 g |
| Talc | 3 g |

REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I),



dans laquelle :

- 5 ➤ R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou formant ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle,
- 10 ➤ R₃ représente un atome d'halogène, un groupement alkoxy, un groupement aryle éventuellement substitué, ou un groupement NR'₁R'₂ avec R'₁ et R'₂, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou formant ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle,
- 15 ➤ R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupement N R"₁ R"₂ avec R"₁ et R"₂, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou formant ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle,

leur énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que :

- le terme alkyle désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, comprenant de 1 à 8 atomes de carbone,
- 20 - le terme alkoxy désigne un groupement alkyle oxy dont la chaîne alkyle, linéaire ou ramifiée, contient de 1 à 8 atomes de carbone,

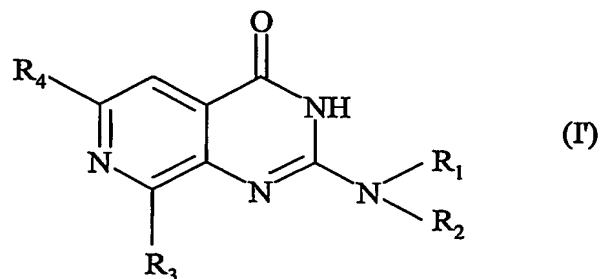
- 15 -

- le terme aryle désigne un groupement phényle ou naphthyle,

- le terme hétérocycle désigne un système mono ou bicyclique, comprenant de 5 à 11 atomes de carbone, et pouvant contenir outre l'atome d'azote auquel sont liés R₁ R₂, R'₁ R'₂, ou R''₁ R''₂ un ou deux autres hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote, ce système hétérocyclique pouvant être substitué par un, deux, ou trois groupements alkyle,

5 - le terme substitué affectant le groupement aryle signifie que les groupements phényle ou naphthyle sont substitués par un, deux, ou trois groupements, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, les groupements alkyle, alkoxy, polyhalogénoalkyle, et hydroxy, étant entendu que par polyhalogénoalkyle on entend une chaîne carbonée, 10 linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 3 atomes de carbone et de 1 à 7 atomes d'halogène.

2. Composés de formule (I') selon la revendication 1,



leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

15 3. Composés de formule (I) selon la revendication 1, pour lesquels N R₁ R₂ représente un groupement NH₂, un groupement di *n*-propylamine ou encore un groupement morpholine, leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

20 4. Composés de formule (I') selon la revendication 2, pour lesquels NR₁R₂ représente un groupement NH₂, un groupement di *n*-propylamine ou encore une morpholine, leurs

- 16 -

énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5 **5. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 3, pour lesquels R₃ représente un groupement 3,4-diméthoxyphényle, 3,5-diméthylmorpholine,**
énanziomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10 **6. Composés de formule (I') selon l'une quelconque des revendications 2 ou 4, pour lesquels R₃ représente un groupement 3,4-diméthoxyphényle, 3,5-diméthylmorpholine, thiomorpholine, azépine, perhydroquinoline, ou pyrrolidine, ou un atome de chlore, leur énanziomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.**

15 **7. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1, 3 ou 5, pour lesquels R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupement morpholine, ou azépine, leurs énanziomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.**

20 **8. Composés de formule (I') selon l'une quelconque des revendications 2, 4 ou 6, pour lesquels R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupement morpholine, ou azépine, leurs énanziomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.**

9. Composé selon la revendication 1 choisis parmi :

la 2-(dipropylamino)-8-(4-thiomorpholinyl)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,

la 8-(1-azocanyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,

la 8-((4α,8αα)-octahydro-1(2*H*)-quinolinyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,

- 17 -

la 8-((4 α β ,8 α α)-octahydro-1(2H)-quinolinyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,

la 6,8-di(1-azépanyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,

la 8-(1-azépanyl)-2-(dipropylamino)-6-(4-morpholinyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,

5 la 8-(1-azépanyl)-2,6-di(4-morpholinyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,

la 2-amino-8-[(3 α ,5 β)-3,5-diméthylmorpholinyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,

la 2-amino-8-[(3 α ,5 α)-3,5-diméthylmorpholinyl]pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,

la 8-[(3 α ,5 β)-3,5-diméthylmorpholinyl]-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,

10 la 8-[(3 α ,5 α)-3,5-diméthylmorpholinyl]-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,

la 8-[(3 α ,5 α)-3,5-diméthylmorpholinyl]-2-(4-morpholinyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,

la 2-amino-8-(1-azépanyl)-6-(4-morpholinyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,

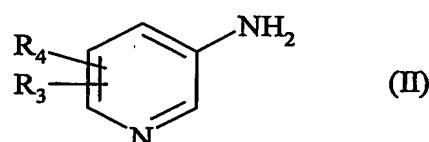
15 la 8-chloro-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,

la 2-(dipropylamino)-8-(1-pyrrolidinyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,

et la 8-(3,4-diméthoxyphényl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one,

leurs tautomères et leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

20 **10.** Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ les composés de formule (II) :



dans laquelle :

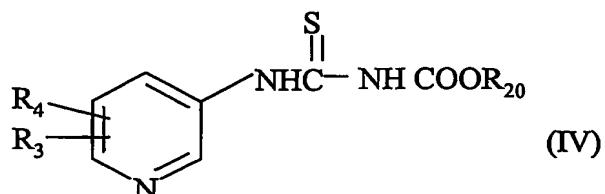
R₃ et R₄ ont la même définition que dans la formule (I), que l'on condense avec un dérivé de formule (III) :

25 S = C = N - C (O) OR₂₀ (III)

avec R₂₀ représentant un groupement alkyle ou arylalkyle,

- 18 -

pour conduire à un dérivé de formule (IV) :



dans laquelle :

R_3 , R_4 et R_{20} ont la même signification que précédemment, dérivé de formule (IV), qui se condense en présence d'un sel métallique avec l'amine (V) :

5 HN R₁ R₂ (V)

dans laquelle :

R_1 et R_2 ont la même signification que dans la formule (I), pour conduire à un composé de formule (I),

- qui peut-être, le cas échéant, purifié selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les stéréoisomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si l'on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

11. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé
selon quelconque des revendications 1 à 9, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs
excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications de 1 à 9 utiles pour la fabrication de médicaments traitant ou prévenant le cancer, le diabète de type II non insulinodépendant, l'obésité, l'hyperlipidémie, l'hypercholestérolémie et leurs complications cardiovasculaires, l'arthrose, l'hypertension artérielle.

13. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications de 1 à 9 utiles pour la fabrication de médicaments traitant ou prévenant le diabète de type II et ses complications cardiovasculaires.

- 19 -

14. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications de 1 à 9 utiles pour la fabrication de médicaments traitant ou prévenant le cancer.

15. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications de 1 à 9 utiles pour la fabrication de médicaments traitant l'arthrose.

16. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications de 1 à 9 utiles pour la fabrication de médicaments traitant l'hypertension artérielle.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/FR 03/03274

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D471/04 A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| A | US 6 060 477 A (PAMUKCU RIFAT ET AL) 9 May 2000 (2000-05-09) Revendication 12; formule (I); ex. 69 | 1-16 |
| A | WO 98 02438 A (COCKERILL GEORGE STUART ;GUNTRIP STEPHEN BARRY (GB); GLAXO GROUP L) 22 January 1998 (1998-01-22) Revendications 1,3,15,18, 26-38; formules (I), (VI) et (VII); p. 34, l. 15-18; p. 45, l. 26-33 | 1-16 |
| A | WO 98 05661 A (PFIZER ;CHEN YUH PYNG LIANG (US)) 12 February 1998 (1998-02-12) Revendications 1-26; formules (I), (II) and (III) | 1-16 |

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

23 March 2004

Date of mailing of the International search report

14/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kirsch, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/FR 03/03274

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|---|-----------------------|
| A | US 6 313 292 B1 (DENNY WILLIAM A ET AL) 6 November 2001 (2001-11-06) Revendications 1-2; formules (I) and (VI); col. 1, l. 16-22 --- | 1-16 |
| A | J.H. MAGUIRE: "The Synthesis of a Pyrido'3,4-d!pyrimidine Analog of Pteroic Acid" J. HET. CHEM., vol. 16, 1979, pages 133-136, XP002233960 Composés 9 et 12; p. 134, col. de droite, fin du 2nd paragraphe --- | 1-16 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

PCT/FR 03/03274

| Patent document cited in search report | | Publication date | | Patent family member(s) | | Publication date |
|--|----|------------------|----|---|--|--|
| US 6060477 | A | 09-05-2000 | US | 6391885 B1 | | 21-05-2002 |
| WO 9802438 | A | 22-01-1998 | | AT 249458 T AU 3443997 A BR 9710359 A CA 2260061 A1 CN 1230187 A CZ 9900089 A3 DE 69724789 D1 WO 9802438 A1 EP 1304110 A2 EP 0912570 A1 HR 970371 A1 ID 19403 A JP 2000514445 T KR 2000023812 A NO 990124 A PL 331221 A1 TR 9900049 T2 US 6174889 B1 ZA 9706146 A | | 15-09-2003 09-02-1998 17-08-1999 22-01-1998 29-09-1999 16-06-1999 16-10-2003 22-01-1998 23-04-2003 06-05-1999 31-08-1998 09-07-1998 31-10-2000 25-04-2000 11-03-1999 05-07-1999 21-04-1999 16-01-2001 11-01-1999 |
| WO 9805661 | A | 12-02-1998 | | AP 1096 A AT 232863 T AU 709203 B2 AU 3356397 A BG 103143 A BR 9710808 A CA 2262692 A1 CN 1227552 A ,B CZ 9900411 A3 DE 69719193 D1 DE 69719193 T2 DK 920429 T3 EA 3188 B1 EP 0920429 A1 ES 2191183 T3 HK 1021734 A1 HR 970432 A1 WO 9805661 A1 ID 17980 A JP 2000501116 T JP 3345021 B2 KR 2000029843 A NO 990544 A NZ 333727 A PL 331602 A1 SI 920429 T1 SK 14099 A3 TR 9900228 T2 TW 550265 B US 6492520 B1 ZA 9706954 A | | 26-08-2002 15-03-2003 26-08-1999 25-02-1998 30-09-1999 17-08-1999 12-02-1998 01-09-1999 12-01-2000 27-03-2003 25-09-2003 12-05-2003 27-02-2003 09-06-1999 01-09-2003 02-05-2003 31-08-1998 12-02-1998 12-02-1998 02-02-2000 18-11-2002 25-05-2000 31-03-1999 29-09-2000 02-08-1999 30-06-2003 16-05-2000 22-03-1999 01-09-2003 10-12-2002 05-02-1999 |
| US 6313292 | B1 | 06-11-2001 | | AU 1526197 A WO 9726259 A1 ZA 9700056 A | | 11-08-1997 24-07-1997 17-07-1997 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR 03/03274

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07D471/04 A61K31/505

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-----------|---|-------------------------------|
| A | US 6 060 477 A (PAMUKCU RIFAT ET AL) 9 mai 2000 (2000-05-09) Revendication 12; formule (I); ex. 69 ---- | 1-16 |
| A | WO 98 02438 A (COCKERILL GEORGE STUART ; GUNTRIP STEPHEN BARRY (GB); GLAXO GROUP L) 22 janvier 1998 (1998-01-22) Revendications 1,3,15,18, 26-38; formules (I), (VI) et (VII); p. 34, 1. 15-18; p. 45, 1. 26-33 ---- | 1-16 |
| A | WO 98 05661 A (PFIZER ; CHEN YUHPYNG LIANG (US)) 12 février 1998 (1998-02-12) Revendications 1-26; formules (I), (II) and (III) ---- | 1-16 |

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant servir un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

| | |
|---|--|
| Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 23 mars 2004 | Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 14/04/2004 |
| Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | Fonctionnaire autorisé Kirsch, C |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR 03/03274

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-----------|---|-------------------------------|
| A | US 6 313 292 B1 (DENNY WILLIAM A ET AL) 6 novembre 2001 (2001-11-06) Revendications 1-2; formules (I) and (VI); col. 1, l. 16-22 _____ J.H. MAGUIRE: "The Synthesis of a Pyrido'3,4-d!pyrimidine Analog of Pteroic Acid" J. HET. CHEM., vol. 16, 1979, pages 133-136, XP002233960 Composés 9 et 12; p. 134, col. de droite, fin du 2nd paragraphe _____ | 1-16 |
| A | | 1-16 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

PCT/FR 03/03274

| Document brevet cité au rapport de recherche | | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | | Date de publication |
|---|----|------------------------|--|--|--|
| US 6060477 | A | 09-05-2000 | US 6391885 B1 | | 21-05-2002 |
| WO 9802438 | A | 22-01-1998 | AT 249458 T AU 3443997 A BR 9710359 A CA 2260061 A1 CN 1230187 A CZ 9900089 A3 DE 69724789 D1 WO 9802438 A1 EP 1304110 A2 EP 0912570 A1 HR 970371 A1 ID 19403 A JP 2000514445 T KR 2000023812 A NO 990124 A PL 331221 A1 TR 9900049 T2 US 6174889 B1 ZA 9706146 A | | 15-09-2003 09-02-1998 17-08-1999 22-01-1998 29-09-1999 16-06-1999 16-10-2003 22-01-1998 23-04-2003 06-05-1999 31-08-1998 09-07-1998 31-10-2000 25-04-2000 11-03-1999 05-07-1999 21-04-1999 16-01-2001 11-01-1999 |
| WO 9805661 | A | 12-02-1998 | AP 1096 A AT 232863 T AU 709203 B2 AU 3356397 A BG 103143 A BR 9710808 A CA 2262692 A1 CN 1227552 A , B CZ 9900411 A3 DE 69719193 D1 DE 69719193 T2 DK 920429 T3 EA 3188 B1 EP 0920429 A1 ES 2191183 T3 HK 1021734 A1 HR 970432 A1 WO 9805661 A1 ID 17980 A JP 2000501116 T JP 3345021 B2 KR 2000029843 A NO 990544 A NZ 333727 A PL 331602 A1 SI 920429 T1 SK 14099 A3 TR 9900228 T2 TW 550265 B US 6492520 B1 ZA 9706954 A | | 26-08-2002 15-03-2003 26-08-1999 25-02-1998 30-09-1999 17-08-1999 12-02-1998 01-09-1999 12-01-2000 27-03-2003 25-09-2003 12-05-2003 27-02-2003 09-06-1999 01-09-2003 02-05-2003 31-08-1998 12-02-1998 12-02-1998 02-02-2000 18-11-2002 25-05-2000 31-03-1999 29-09-2000 02-08-1999 30-06-2003 16-05-2000 22-03-1999 01-09-2003 10-12-2002 05-02-1999 |
| US 6313292 | B1 | 06-11-2001 | AU 1526197 A WO 9726259 A1 ZA 9700056 A | | 11-08-1997 24-07-1997 17-07-1997 |